 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.10.19 J South Med Univ, 2016, 36(10): 1406-1409

临床研究

血清可溶性CD163在心房颤动患者中的水平及临床意义

钟世茂,覃羽华,黎作茶,韦叶生
右江民族医学院附属医院医学检验科,广西 百色 533000

摘要:目的 探讨心房颤动(AF)和血清中可溶性CD163的关系。**方法** 选取本院就诊的336例心脏瓣膜病患者,分为AF组和窦性心律组。比较两组的基本资料,采用Logistic回归分析分析与AF相关的危险因素。**结果** 两组患者实验室检测比较结果显示,总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋(LDL-C)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-6(IL-6)以及高敏C反应蛋白(hs-CRP)以及左房内径(LAD)具有统计学差异(P<0.05)。血清可溶性CD163在AF组明显高于窦性心律组,差异存在统计学差异(P<0.05)。在AF患者中,血清可溶性CD163与TNF(r=0.244,P=0.002)、IL-6(r=0.186,P=0.016)、hs-CRP(r=-0.183,P=0.018)以及LAD(r=0.194,P=0.012)正相关。Logistic回归分析结果显示,LAD、IL-6、TNF、hs-CRP和血清可溶性CD163与AF密切相关。ROC曲线分析结果显示,血清可溶性CD163对AF患者评估价值的曲线下面积为0.861(CI95%:0.820-0.901;P<0.01),敏感度为80.8,特异度为76.9%。**结论** 血清可溶性CD163可能是AF的一个风险因素,升高的可溶性CD163可以作为判断AF患者炎症反应的理想指标。
关键字:心律失常;心房颤动;可溶性CD163;炎症

Clinical value of detecting serum soluble CD163 level in patients with atrial fibrillation

ZHONG Shimao, QIN Yuhua, LI Zuocha, WEI Yesheng
Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between atrial fibrillation (AF) and serum soluble CD163. **Methods** A total of 336 patients with heart valve disease were included in this study, including 167 with AF and 169 with sinus rhythm. The clinical data were compared between the two grops, and Logistic regression analysis was used to identify the risk factors associated with AF. **Results** The levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL - 6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and left atrial diameter (LAD) all differed significantly between the two groups (P<0.05). Serum soluble CD163 levels in AF patients were significantly higher than those in patients with sinus rhythm (P<0.05). Serum soluble CD163 was positively correlated with TNF (r=0.244, P=0.244), IL-6 (r=0.186, P=0.186), hs-CRP (r=0.183, P=0.183) and LAD (r=0.194, P=0.194) in patients with AF. Logistic regression analysis showed that LAD, IL-6, TNF, hs-CRP and CD163 were all associated with AF. ROC curve analysis showed that the area under curve of serum soluble CD163 was 0.861 in patients with AF (CI 95%: 0.820-0.901, P<0.01) with a sensitivity and a specificity of 80.8 and 76.9%, respectively. **Conclusion** Serum soluble CD163 level may be a risk factor for AF, and an increased soluble CD163 level may indicate active inflammation in AF patients.
Key words: arrhythmia; atrial fibrillation; soluble CD163; inflammation

心房颤动(AF)为临床上一种常见的心律失常,严重者危及到患者生命,其发病机制至今尚未清楚[1]。近年来,有研究证实,炎症反应在心血管疾病的发生中起着重要的作用[2-3]。有研究发现AF患者心肌存在大量炎症侵润物、心肌坏死以及纤维化细胞,证实了炎症和心房颤动的关系[4]。同时,在心房颤动患者中,肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-6(IL-6)以及高敏C反应蛋白(hs-CRP)显著升高[5]。CD163是一种血红蛋白特异清道夫受体,仅表达在活化单核细胞和巨噬细胞系统的细胞膜上,在炎症刺激下,单CD163从单核巨噬细胞脱落下来,形成可溶性CD163而具有抗炎作用,从而可能受到AF炎症因素的影响。而且,血清中可溶性CD613与AF患者的关系在国内外未见报道。因此,本研究探讨心房颤动和血清中可溶性CD163的关系。

收稿日期:2016-05-18
基金项目:国家自然科学基金(81260234,81560552)
Supported by National Natural Science Foundation of China (81260234, 81560552).
作者简介:钟世茂,主管技师,E-mail: shimaozhong_edu@sina.com
通信作者:韦叶生,博士,教授, E-mail: yeshengwei_100@sina.com

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2014~2015年在本院就诊的336例心脏瓣膜病患者,本次研究心房颤动患者均为持续性心房颤动患者。所有持续性房颤定义:持续时间大于7 h的房颤,一

般不能自行转复，常需药物转复或电转复[6]。包括AF患者167例，男性89例，女性78例，平均年龄50.7岁，窦性心律者169例，男性93例，女性76例，平均年龄50.9岁。排除标准：糖尿病、高血压、急性或慢性炎症性疾病、严重脑血管病变、肝肾功能损伤患者、恶性肿瘤、血液性疾病、甲状腺功能异常、严重肺功能异常、近期急性心肌梗死和脑梗死（3个月内）以及吸烟者。本次研究经右江民族医学院附属医院伦理委员会同意。

1.2 实验室指标的检测

两组患者入院后于清晨、空腹、清醒时抽取肘静脉血3~5 mL，将血液在室温下以3000 r/min离心10 min，分离出血清，检测高密度脂蛋白（high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C）和低密度脂蛋白（lowdensity lipoprotein-cholesterol, LDL-C），甘油三酯（Triglyceride, TG）、总胆固醇（Total cholesterol TC）和空腹血糖（Fasting blood-glucose, FBG）。免疫比浊法检测血清hs-CRP。采用ELISA法检测血清TNF、IL-6以及可溶性CD163水平。

1.3 临床资料的收集

收集所有患者用药史和病史，采用超声检查所有患者二尖瓣和主动脉瓣情况，并测量左房内径（Left atrial diameter, LAD）和射血分数（Ejection fraction, EF）。

1.4 统计学分析

采用SPASS 16.0统计软件对实验数据进行统计学分析。计量数据采用均数±标准差表示。计数资料的组间比较采用χ^2检验。正态性检验采用K-S检验。计量资料组间比较采用两独立样本t检验或Mann-whitney U检验，相关变量间的相关分析采用Spearman相关。采用Logistic回归分析分析与AF相关的危险因素。采用ROC曲线评价相关指标对于AF的评估价值。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AF患者和窦性心律患者基本资料比较

AF患者和窦性心律患者两组临床资料见表1。两组患者实验室检测比较结果显示，TC、LDL-C、HDL-C、TNF、IL-6、hs-CRP以及左房内径（Left atrial diameter, LAD）具有统计学差异（P<0.05，表2）。血清可溶性CD163在AF组明显高于窦性心律组，差异存在统计学差异（P<0.05）。

表1 心脏瓣膜病伴AF患者和窦性心律患者两组临床资料的比较

Tab.1 Comparison of clinical data between patients with AF and sinus rhythm

Parameter	AF group (n=167)	Sinus rhythm group (n=169)	Value	P
Gender (Male/Female)	89/78	93/76	0.102	0.749
Age (year)	50.7±6.30	50.9±8.47	0.245	0.807
Body mass index (kg/m^2)	24.5±3.51	25.0±3.30	1.210	0.227
Coronary heart disease history	42	37	0.495	0.482
Calcium channel blockers	6	5	0.107	0.744
β-adrenergic receptor blockers	12	10	0.221	0.638
ACEI blockers	15	13	0.183	0.669
Digitalis	120	112	1.226	0.268
Mitral valve disease	104	118	2.134	0.144
Aortic valvular diseases	63	51	2.134	0.144
Left atrial diameter (mm)	46.9±7.51	38.6±6.79	-10.611	<0.001
Ejection fraction (%)	54.4±6.42	55.6±6.09	-1.822	0.069

2.2 血清可溶性CD163与相关临床参数的相关性分析

在AF患者中，血清可溶性CD163与TNF（r=0.244, P=0.002）、IL-6（r=0.186, P=0.016）、hs-CRP（r=-0.183, P=0.018）以及LAD（r=0.194, P=0.012）正相关。

2.3 与AF相关的因素的Logistic回归分析和ROC曲线分析结果

在逐步Logistic回归分析中调整相关变量后，结果显示，LAD、IL-6、TNF、hs-CRP和血清可溶性CD163与

表2 AF患者和窦性心律患者两组实验室检测结果的比较
Tab.2 Comparison of laboratory data between patients with AF and sinus rhythm

Parameter	AF group	Sinus rhythm group	Value	*P*
HDL-C (mmol/L)	1.2±0.28	1.1±0.32	-3.287	0.001
LDL-C (mmol/L)	2.5±0.85	2.3±0.72	-2.323	0.021
TC(mmol/L)	4.0±0.98	3.7±0.89	-2.821	0.005
TG (mmol/L)	1.0±0.31	1.1±0.32	-1.283	0.20
FBG (mmol/L)	4.8±0.67	4.7±0.50	-1.019	0.309
TNF (pg/mL)	13.6±4.49	3.2±1.67	-27.868	<0.001
IL-6 (pg/mL)	4.2±1.67	3.8±0.93	-2.392	0.017
hs-CRP (mg/L)	6.7±2.11	2.5±1.55	-20.880	<0.001
sCD163 (μg/mL)	0.8±0.23	0.5±0.15	-13.290	<0.001

HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol; TC: Triglyceride; TG: Total cholesterol; FBG: Fasting blood-glucose; TNF: Tumor necrosis factor; IL-6: Interleukin-6; hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein.

AF密切相关(表3)。ROC曲线分析结果显示,血清可溶性CD163对AF患者评估价值的曲线下面积为0.861(CI95%:0.820-0.901;*P*<0.01),敏感度为80.8,特异度为76.9%(图1)。

3 讨论

CD163在体内以两种形式存在:一种是以跨膜大分子的形式存在于单核细胞和巨噬细胞膜表面;另一种是以可溶性形式存在于血浆中,即可溶性CDl63[7]。CD163可识别肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子,与其特异性结合,从而发挥抗炎作用[8]。脉粥样硬化作为一种慢性的炎症反应状态,有研究表明,sCD163与动脉粥样硬化存在密切联系[9]。最新研究证实,血清可溶性CD163在血液透析患者中与心血管疾病发生率相关[10],并且,血清中可溶性CD163在急性冠脉综合征患者中升高,可以作为诊断急性冠脉综合征理想指标[11]。另外,CD163的水平和治疗过程中的变化趋势可以在一定程度上反映急性肝衰竭的治疗效果[12]。我们的研究

表3 与AF相关的Logistic回归分析结果
Tab.3 Logistic regression analysis of factors associated with AF

Risk factor	b	SE	Wald	*P*	OR	CI 95%
LAD (mm)	0.166	0.037	20.296	<0.001	1.181	1.098-1.269
TNF (pg/mL)	1.470	0.311	22.334	<0.001	4.351	2.364-8.006
IL-6 (pg/mL)	0.369	0.164	5.084	0.024	1.691	1.250-1.182
hs-CRP (mg/L)	0.555	0.194	8.220	0.004	1.742	1.192-2.547
sCD163(μg/mL)	0.910	0.113	64.854	<0.001	2.485	1.991-3.101

LAD: Left atrial diameter; TNF: Tumor necrosis factor; IL-6: Interleukin-6; hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein.

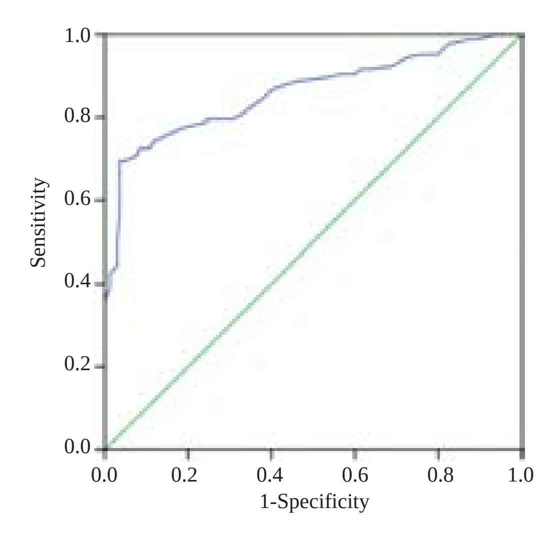


图1 血清可溶性CD163对于AF发生的评估价值
Fig.1 ROC curve for assessing the value of CD163 in estimating AF.

发现,可溶性CD613在AF患者中升高,且与TNF、hs-CRP以及IL-6相关。

心房结构重构作为AF发生重要病理生理基础[13]。近年,众多证据提示AF与心脏甚至全身的炎症反应有关,全身的炎症反应与AF的产生和维持存在密切联系[4]。以往的研究证实,炎症在AF的发病机制中扮演了重要的角色[14]。在AF患者中,白细胞和巨噬细胞的侵润在AF患者中相比窦性心律者患者明显升高[15]。国外的前瞻性研究表明,基线升高的CRP不仅和AF的发生相关,而且可以作为AF发生的危险因素[2]。侯鹏等[5]研究表明,一系列炎症因子和AF存在密切联系,比如TNF、HS-CRP以及IL-6等,这与本次研究相符。同时,我们还发现AF患者可溶性CD613升高,且与TNF、HS-CRP以及IL-6相关。CD163在急性或慢性炎症疾病中与巨噬细胞的激活相关,被认为是一种炎症反应的标志[16],血清可溶性CD163在慢性乙肝患者参与肝脏炎症应答[17]。并且,CD163其可识别肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(TWEAK)[18]。有研究发现,血浆溶解型TWEAK在肾

移植患者中明显升高,与心血管疾病发生几率正相关,提示TWEAK在肾移植患者心血管发病过程中扮演了重要角色[19]。不仅如此,TWEAK也参与了炎反应的对抗[20],TWEAK可以促进炎症以及组织损伤[21]。最近的研究表明,TWEAK在以肠道为基础的炎症性疾病中扮演了一个保护角色[22]。实际上,sTWEAK与CD163的结合是浓度相互依赖的,sTWEAK浓度在动脉粥样硬化、糖尿病、慢性肾病等炎症反应中血液中成与sCD163浓度反比[8]。可见,在一些炎症参与的疾病中,由于炎症的介入,TWEAK浓度在血清中降低,从而导致血清中可溶性CD163显著升高。另一方面,IL-6、IL-10以及TNF可以促使细胞表面CD163表达上调,从而导致肠道CD163从细胞膜表面脱落,升高血清中可溶性CD163水平[23]。AF作为一种全身炎症反应性疾病,炎症标志基质金属蛋白酶参与了AF的病理学改变[24]。因此,血清中升高的可溶性CD613与AF的关系不难解释。

综上所述,本研究发现升高的可溶性CD163与AF患者密切相关,并且,可溶性CD163与TNF、hs-CRP以及IL-6正相关。结果表明,血清可溶性CD163可能是AF的一个风险因素,升高的可溶性CD163可以作为判断AF患者炎症反应的理想指标。

参考文献:

[1] 中国医师协会心律学专业委员会心房颤动防治专家工作委,中华医学会心电生理和起搏分会.心房颤动:目前的认识和治疗建议-2015[J].中华心律失常学杂志, 2015, 19(5): 321-84.

[2] Galea R, Cardillo MT, Caroli A, et al. Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect? [J]. Tex Heart Inst J, 2014, 41(5): 461-8.

[3] 孙晓红,彭晓玲,周莲英.血清高敏C反应蛋白与心房颤动[J].岭南心血管病杂志, 2006, 12(2): 98-100.

[4] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(4): 230-43.

[5] 侯 鹏,王辉山,韩劲松,等.心房颤动患者血清Apelin水平与炎症关系的研究[J].中国胸心血管外科临床杂志, 2015, 22(10): 976-9.

[6] 黄从新,张 澍,马长生,等.心房颤动:目前的认识和治疗建议——2012[J].中华心律失常学杂志, 2012, 16(4): 246-89.

[7] Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(17): 2352-63.

[8] 叶 红,黎 东,綦淑杰,等. CD163和sCD163与炎症性疾病的关系研究[J].中国临床实用医学, 2015, 2(2): 78-80.

[9] 项 荣,严经纬,范亮亮,等.动脉粥样硬化中炎性反应与内质网应激的相互作用[J].基础医学与临床, 2014, 34(2): 253-6.

[10] Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, et al. The association of high sCD163/sTWEAK ratio with cardiovascular disease in hemodialysis patients[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(12): 2023-30.

[11] Ilter A, Orem C, Balaban Yucesan F, et al. Evaluation of serum sTWEAK and sCD163 levels in patients with acute and chronic coronary artery disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 9394-402.

[12] 袁淑芳,胡兰英,姜 涛,等.骨髓间充质干细胞移植肝衰竭大鼠CD163和白细胞介素10的表达[J].中国组织工程研究, 2014, 18(6): 919-25.

[13] 顾 俊,贾锋鹏,封盼攀. CHADS_2与CHA_2DS_2-VASc评分对非瓣膜病房颤患者左房血栓的风险评估[J].南方医科大学学报, 2014(11): 1601-5.

[14] Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, et al. Prevention of atrial fibrillation: report from a National heart, lung, and blood institute workshop[J]. Circulation, 2009, 119(4): 606-18.

[15] Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki YK, et al. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation[J]. Circ J, 2010, 74(2): 262-70.

[16] Kowal K, Silver R, Slawinska E, et al. CD163 and its role in inflammation[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2011, 49(3): 365-74.

[18] Dultz G, Gerber L, Farnik H, et al. Soluble CD163 is an indicator of liver inflammation and fibrosis in patients chronically infected with the hepatitis B virus[J]. J Viral Hepat, 2015, 22(4): 427-32.

[19] Fabriek BO, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163[J]. Immunobiology, 2005, 210(2-4): 153-60.

[20] Turkmen K, Tonbul HZ, Erdur FM, et al. Soluble TWEAK independently predicts atherosclerosis in renal transplant patients[J]. BMC Nephrol, 2013, 14: 144.

[21] Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel F, et al. TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity[J]. Cell, 2005, 123(5): 931-44.

[22] Sanz AB, Aroeira LS, Bellon T, et al. TWEAK promotes peritoneal inflammation[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90399.

[23] Di Martino L, Dave M, Menghini P, et al. Protective role for TWEAK/Fn14 in regulating acute intestinal inflammation and colitis-associated tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2016[Epub ahead of print].

[24] Sulahian TH, Högger P, Wahner AE, et al. Human monocytes Express CD163, which is upregulated by IL-10 and identical to p155[J]. Cytokine, 2000, 12(9): 1312-21.

[25] 王 蔚,吴平生,杨希立.基质金属蛋白酶及其抑制剂对心房颤动心房结构重构的影响[J].南方医科大学学报, 2010, 30(5): 1160-2.

(编辑:经 媛)